

(54) LIQUID CRYSTAL COMPOUND

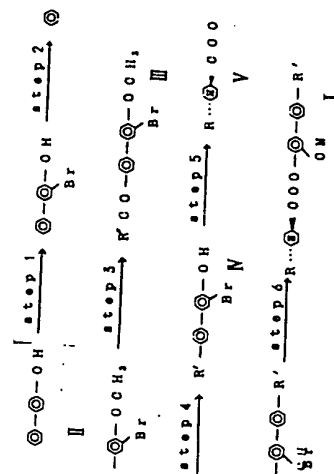
(11) 57-116039 (A) (43) 19.7.1982 (19) JP
 (21) Appl. No. 56-2934 (22) 12.1.1981
 (71) SUWA SEIKOSHA K.K. (72) MOTOYUKI TOKI(2)
 (51) Int. Cl. C07C121/75//C09K3/34,G02F1/13,G09F9/00

NEW MATERIAL: An ester of formula I (R and R' are 2~10C straight chain alkyl).

EXAMPLE: p-(p'-Hexylphenyl)-O-cyanophenyl trans-4-hexylcyclohexylcarbonate.

USE: A liquid crystal compound, capable of reducing the steepness γ (a ratio between the saturation voltage and the threshold voltage) on mixing with a liquid crystal composition exhibiting the positive dielectric anisotropy due to the negative dielectric anisotropy thereof, having a high clear point and exhibiting a relatively wide liquid crystal temperature range.

PROCESS: A 3-bromo-4-methoxy-4'-alkylcarbonylbiphenyl of formula III (R'' is a straight chain alkyl having one less carbon atom than R') obtained from a compound of formula II as a starting substance is reduced to give a compound of formula IV, which is then esterified to afford a compound of formula V. The resultant compound of formula V is then reacted with cuprous cyanide to give the compound of formula I.



(54) NEW NITROSOUREA DERIVATIVE AND ITS PREPARATION

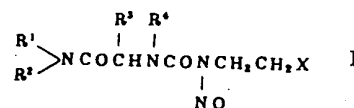
(11) 57-116043 (A) (43) 19.7.1982 (19) JP
 (21) Appl. No. 56-2135 (22) 12.1.1981
 (71) TETSUO SUAMI (72) TETSUO SUAMI
 (51) Int. Cl. C07C135/00,C07H13/06//A61K31/17,A61K31/70

NEW MATERIAL: A nitrosourea derivative expressed by formula I (R¹, R² and R³ are H, alkyl, aryl, heterocyclic ring, etc.; R³ is a residue after the removal of the glycine part of an amino acid; X is Cl, F or Br).

EXAMPLE: N-[N'-(2-Chloroethyl)-N'-nitrosocarbamoyl] glycnamide.

USE: An antileukemic agent.

PROCESS: A compound expressed by formula II is reacted with a p-nitrophenyl N-(2-haloethyl)-N-nitrosocarbamate at 0~50°C to give the compound expressed by formula I.



(54) DITHIOCARBAMATE, ITS PREPARATION AND INJURIOUS ORGANISM EXTERMINATORY AGENT CONSISTING OF SAID DITHIOCARBAMATE

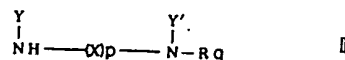
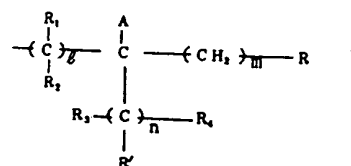
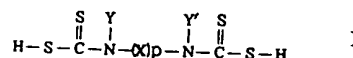
(11) 57-116045 (A) (43) 19.7.1982 (19) JP
 (21) Appl. No. 56-2718 (22) 13.1.1981
 (71) TOUKIYOU YUUKI KAGAKU KOGYO K.K. (72) MASUO KUCHIKATA(2)
 (51) Int. Cl. C07C155/04,A01N47/14

NEW MATERIAL: A compound of formula I {X is aliphatic chain; p is 1 or 0; either one of Y and Y' is a group of formula II [R₁ and R₂ are H, alkoxyl, phenyl, -COOR₃ (R₃ is metallic atom, ammonium, etc.), etc.; R₃ and R₄ are H, OH, alkyl, etc.; A is H, etc. which may be linked to either one of R₃ and R₄; l, m and n are 0 or 1; R and R' are cyano, -COOR₃, etc.]; the other is amino-alkyl, etc.}

EXAMPLE: Sodium N-[1,2-di(sodium oxycarbonyl)ethyl] ethylenedisithiocarbamate.

USE: An exterminatory agent against injurious organisms useful for agricultural and horticultural (germicides and acaricides) and industrial uses (molds in coating films or contamination by microorganisms).

PROCESS: A compound of formula III (R₄ is H or dithiocarbamic acid) is reacted with carbon disulfide in the presence of a free base, and the resultant product is then subjected to the double decomposition with a bi- or multivalent water-soluble metallic salt to afford the compound of formula I.



⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭57-116043

⑪ Int. Cl.³
C 07 C 135/00
C 07 H 13/06
// A 61 K 31/17
31/70

識別記号

ADV
ADV

庁内整理番号
7162-4H
7252-4C
6408-4C

⑬ 公開 昭和57年(1982)7月19日

発明の数 4
審査請求 未請求

(全13頁)

⑭ 新ニトロソウレア誘導体及びその製造法

武蔵野市中町3丁目5番8号

⑯ 特 願 昭56-2135

⑰ 出 願 昭56(1981)1月12日

⑱ 発 明 者 須網哲夫

⑲ 出 願 人 須網哲夫

武蔵野市中町3丁目5番8号

⑳ 代 理 人 弁理士 八木田茂 外2名

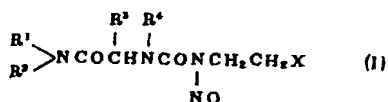
明 細 書

1. 発明の名称

新ニトロソウレア誘導体及びその製造法

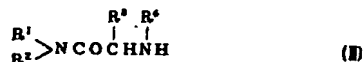
2. 特許請求の範囲

1. 一般式(I):



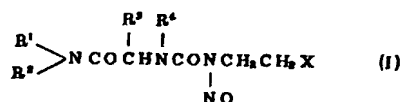
(式中、R¹、R²及びR³は同一でも異なつてもよくかつそれぞれ水素原子、アルキル基、アリール基、アラルキル基、アルカノイル基又は複素環基を表わし；R⁴はアミノ酸のグリシン部分を除いた残基を表わし；Xは塩素、フッ素及び臭素から選ばれた元素を表わす)で表わされるニトロソウレア誘導体。

2. 一般式(II):



(式中、R¹、R²及びR³は同一でも異なつてもよくかつそれぞれ水素原子、アルキル基、アリール基、アラルキル基、アルカノイル基又は複素環基を表

わし；R⁴はアミノ酸のグリシン部分を除いた残基を表わす)で表わされる化合物にp-ニトロフェニル N-(2-ハロエチル)-N-ニトロソカルバメートを反応させることを特徴とする一般式(I):



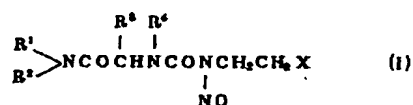
(式中、R¹、R²、R³及びR⁴は前記の意義を有し、Xは塩素、フッ素及び臭素から選ばれた元素を表わす)で表わされるニトロソウレア誘導体の製造法。

3. 一般式(III):



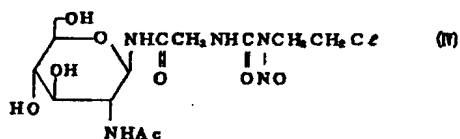
(式中、R¹、R²、R³及びR⁴は同一でも異なつてもよくかつそれぞれ水素原子、アルキル基、アリール基、アラルキル基、アルカノイル基又は複素環基を表

わし；R³はアミノ酸のグリシン部分を除いた残基を表わし；Xは塩素、フッ素及び臭素から選ばれた元素を表わす）で表わされる化合物をニトロソ化することを特徴とする一般式(I)：



(式中、R¹、R²、R³、R⁴及びXは前記と同じ意義を有する)で表わされるニトロソウレア誘導体の製造法。

4. 一般式(II)：



(式中、Acはアルカノイル基を表わす)で表わされるニトロソウレア誘導体。

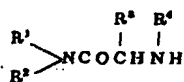
5. 発明の詳細な説明

本発明は良好な制癌活性を有する新規なニトロソウレア誘導体及びその製造法に関する。さらに

3

であり、アルカノイル基の例はアルキル基部分に1～4個の炭素原子を含む低級アルカノイル基、特にアセチル基であり、複素環基の代表的な例はフリル、チエニル、ピリジル、ピリミジル、イミダゾリル、アクリジニル基等である。

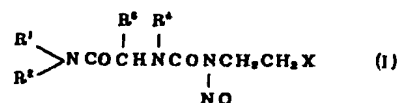
一般式(I)で表わされる本発明のニトロソウレア誘導体の製造法としては2つの方法がある。第一の方法は次の一般式(II)：



(式中、R¹、R²、R³及びR⁴は前記と同じ意義を有する)で表わされる化合物を適当な溶媒(たとえばテトラヒドロフラン)中でp-ニトロフェニルN-(2-ハロエチル)-N-ニトロスカバートと0℃から50℃までの範囲の温度で反応させて一般式(I)で表わされる化合物を得る方法である。

第二の方法は次の一般式(III)：

詳しくいえば、本発明は、下記の一般式(I)：



(式中、R¹、R²及びR³は同一でも異なつてもよくかつそれぞれ水素原子、アルキル基、アリール基、アラルキル基、アルカノイル基又は複素環基を表わし；R⁴はアミノ酸のグリシン部分を除いた残基を表わし；Xは塩素、フッ素及び臭素から選ばれた元素を表わす)で表わされるニトロソウレア誘導体を提供するものである。

一般式(I)において、R¹、R²及びR³がアルキル基を表わす場合、その代表的な例はメチル、エチル、プロピル、ブチル基のごとき炭素数1～4個の低級アルキル基であり、アリール基の代表的な例はフェニル基及び低級アルキル(特にメチル)、低級アルコキシ(特にメトキシ)又はハロゲン(特に塩素)で置換されたフェニル基であり、アラルキル基の例はアルキル基部分に1～4個の炭素原子を含むアラルキル基、特にフェニルアルキル基

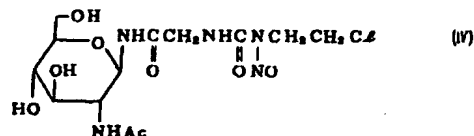
4



(式中、R¹、R²、R³、R⁴及びXは前記と同じ意義を有する)で表わされる化合物と亜硝酸ナトリウム、三酸化窒素、四酸化窒素、ニトロシルクロリド等慣用のニトロソ化剤とを適当な溶媒中で反応させて一般式(I)で表わされる化合物を得る方法である。溶媒としてはたとえば酢酸、酢酸等の有機溶媒が適当であり、温度範囲は0～80℃がよい。

いずれの方法においても、かくして生成した目的化合物(I)は反応液から容易に分離することができ、さらにイオン交換樹脂処理、カラムクロマトグラフィー、有機溶剤による再結晶などの既知の精製操作によつて精製することができる。

さらに本発明は、一般式(III)：

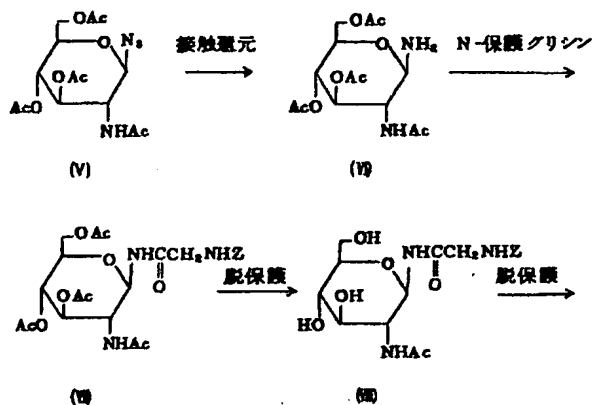


5

6

(式中、Acはアセチル基を表わす)で表わされる良好な制癌活性を有する新規ニトロソ尿素誘導体を提供するものである。一般式(II)中、Acの代表的な例はアルキル基部分に1~4個の炭素原子を含むアルカノイル基、特にアセチル基である。

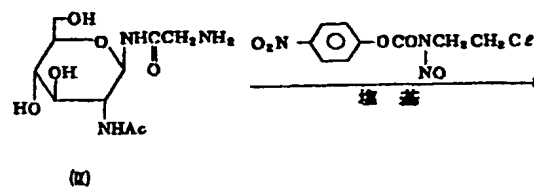
一般式(II)のニトロソ尿素誘導体は式(V)のアジド体から下記の工程に従って製造される。



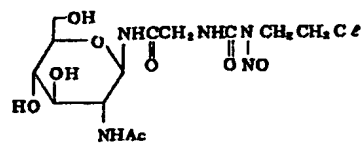
7

ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール、ジオキサソラン)中で塩基(たとえばトリエチルアミン、N,N-ジメチルアミン、モノエチルアミン)の存在下で0°~50℃の温度で反応させて式(II)の化合物を得る。化合物(II)のOH基の脱保護は常法により、たとえば適当な溶剤中でナトリウムメトキシドと反応させることにより行なわれる。かくして得られる化合物(III)のN-保護基Z(ベンジルオキシカルボニル基)の脱離は常法により、たとえばパラジウム黒を用いる接触還元により好都合に行なわれ化合物(IV)を与える。最終のペプチド化工程は化合物(IV)を塩基(たとえばトリエチルアミン)の存在下、適当な溶剤(たとえばテトラヒドロフラン)中でp-ニトロフェニル N-(2-クロロエチル)-N-ニトロソカルバメートと0°~50℃で反応させることにより達成されて目的とする式(II)のニトロソ尿素誘導体を生成する。この生成物は反応液から容易に分離することができ、さらにイオン交換樹脂処理、カラムクロマトグラフィ、有機溶剤による再結晶などの既知の精製

9



(II)



(VI)

(注) Z=ベンジルオキシカルボニル基

アジド体(V)のアミノ体(III)への接触還元は常法により、たとえばメタノール中、ラネーニッケル触媒の存在下に行なわれる。ついでN-保護グリシンによるペプチド化反応は、好ましくはN-保護グリシンを適当な溶剤中でたとえばジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)の存在下でN-ヒドロキシコハク酸イミドと反応させて活性エステルとし、これをアミノ体(III)と適当な溶剤(たとえば

8

操作によつて精製することができる。

次に本発明によつて得られた1種の化合物の抗白血病作用につき実験を行なったのでその結果を次に掲げる。

供試動物；BDF₁マウス(約7週令、体重22±1g、1群オス5匹)

実験腫瘍；ロイケミア L1210(Leukemia L1210)細胞1×10⁶/マウスを腹腔内に移植

実験方法；供試薬剤を生理食塩液に溶解し、各濃度の溶液を細胞移植24時間後より腹腔内1日1回、3日間連続投与し、平均生存日数、死亡率から効果を判定した。

化合物	投与量(μg/%)	生存日数	延命率例
実施例1 の化合物	16	>60.0	>67.2
	8	>60.0	>67.2
	2	14.0	81.8
	1	10.6	37.7
	0.5	10.2	32.5
対照		7.7	—

以上の実験結果から、本発明によつて得られた化合物はマウスL1210白血病に対する延命効果が高いことが認められ、しかも少量できわめて大きな延命効果を示し腹水の貯留量も認められないなどの特色を有し、抗白血病剤としての作用が十分に期待される薬剤である。

つぎに本発明の化合物の製造を実施例によつて説明する。

11

= 8/1 (v/v) で主生成物にあたるフラクションを集めて減圧蒸餾し、淡黄色オイル状残渣350gを得た。これをエーテルにて結晶化し、エタノールにて洗浄して淡黄色プリズム状結晶としてN-(N-(2-クロルエチル)-N-ニトロソカルバモイル)グリシンアミドを275g得た。

収率 72.9%

m.p. 125~126℃(発泡分解)

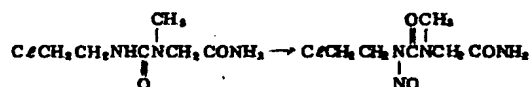
元素分析: $C_8H_{11}N_4O_5Cl$, 分子量208.611として

計算値: C28.79, H4.35, N26.86, Cl17.00%

実測値: C29.00, H4.35, N26.56, Cl17.35%

実施例2

N-(N-(2-クロルエチル)-N-ニトロソカルバモイル)ザルコシンアミドの製造

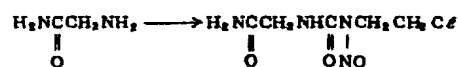


N-(N-(2-クロルエチル)カルバモイル)ザルコシンアミド100g(0.516ミリモル)

13

実施例1

N-(N-(2-クロルエチル)-N-ニトロソカルバモイル)グリシンアミドの製造



グリシンアミド・塩酸塩200g(1.81ミリモル)を水10mlに溶解し、これにIRA-400(OH⁻)樹脂5.4mlを加え15分間攪拌して脱塩酸した。

樹脂を別、減圧蒸餾してオイル状残渣を得た。これをメタノール3mlに溶解し、遮光攪拌下、テトラヒドロフラン7mlに溶解したp-ニトロフェニルN-(2-クロルエチル)-N-ニトロソカルバモート520g(1.05倍モル)を滴下した。

30分後、TLC(展開系、クロロホルム/メタノール=5/1(v/v))において、 R_f 0.62に単一生成物を確認した後、反応液を減圧蒸餾して淡黄色オイル状残渣を得た。これをワコーゲルC-30020Fにかけ、展開系クロロホルム/エタノール

12

を氷冷下99%ギ酸0.7mlに溶解し、重硝酸ナトリウム53.4g(1.5倍モル)を徐々に加え、そのまま30分間攪拌反応させた。反応液にIB-120(H⁺)樹脂1ml、メタノール1mlを加え10分間攪拌の後、樹脂を除去し、反応液を減圧蒸餾してオイル状残渣を得た。これをワコーゲルC-300によるカラムクロマトグラフィーにより精製し、減圧蒸餾してN-(N-(2-クロルエチル)-N-ニトロソカルバモイル)ザルコシンアミドを白色結晶状残渣として62g得た。

収率 53.9%

m.p. 86~88℃(発泡分解)

元素分析: $C_{10}H_{11}N_4O_5Cl$, 分子量222.637として

計算値: C32.37, H4.98, N25.17, Cl15.93%

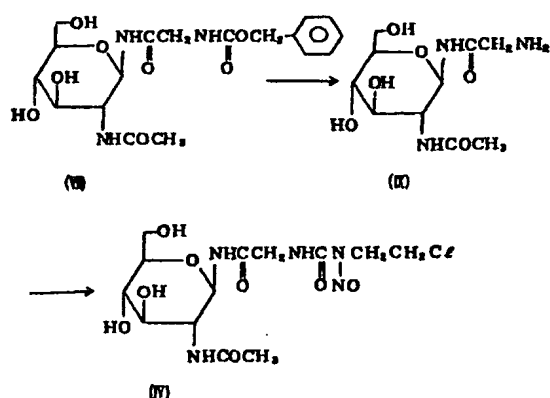
実測値: C32.14, H4.88, N24.81, Cl16.18%

実施例3

2-アセタミド-1-[[[(2-クロルエチル)ニトロソ-アミノ]カルボニル]グリシル]アミノ]-1,2-ジデオキシ-β-D-グ

14

ルコピラノースの製造



A. YAMAMOTO らの方法 (Chem. Pharm. Bull. 13 (1965) 1036) に従つて製造された化合物 (iii) 210 mg (0.51 ミリモル) をメチルセロソルブ 15 ml に溶解し、Pd-黒 25 mg、水素初圧 50 psi にて一夜接触還元してアミノ体 (iv) を生成させた。

触媒を除去後、減圧濃縮して白色ゼリー状残渣

15

を示す R_f 0.37 にあたるフラクションを集めて減圧濃縮し、アセトン-酢酸エチルから固化して目的化合物 (iv) を 96 mg 得た。

収率 45.7%

m.p. 122°C (分解), 128°C (発泡分解)

旋光度 $[\alpha]_D^{25} = +3.45^\circ$ (c 0.4, メタノール)

元素分析: $C_{15}H_{22}N_2O_8$, 分子量 411.803 として

計算値: C 57.91, H 5.39, N 17.01, Cl 8.61%

実測値: C 57.88, H 5.72, N 16.62, Cl 8.23%

17

特開昭57-116043(5)

を得た。

これをメタノール 7 ml に懸濁し、トリエチルアミン 25.8 mg (0.5 倍モル) を加え、これに遮光攪拌下、テトラヒドロフラン 7 ml に溶解した p-ニトロフェニル-N-(2-クロルエチル)-N-ニトロソカルバメート 41.9 mg (3 倍モル) を約 15 分間かけて滴下し、そのまま室温にて 3 時間反応させた。

TLC (展開系クロロホルム/メタノール = 3/1 (v/v)) において原点のアミノ体 (iv) が若干残存するが R_f 0.37 に UV 吸収のある主生成物、 R_f 0.18 に副生成物を確認した後、反応液を室温にて減圧濃縮して淡黄色オイル状残渣を得た。これをメタノール/イソプロピルエーテルにて通常通り処理して淡黄色固体残渣を得た。

これをカラムクロマトグラフィーにて精製した。(ワコーゲル C-800 10 g、展開系クロロホルム/エタノール = 8/1 (v/v) の後、クロロホルム/メタノール = 4/1 (v/v) (チャージのみクロロホルム/メタノール = 2/1 (v/v))) UV 吸収

16

手続補正書 (自発)

昭和 56 年 11 月 4 日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示

昭和 56 年特許願 第 2135 号

2. 発明の名称

新ニトロソウレア誘導体及びその製造法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 東京都武蔵野市中町 5 丁目 5 番 8 号

氏 名 須 崎 哲 夫

4. 代 理 人

〒 105 住 所 東京都港区西新橋 1 丁目 1 番 15 号
物産ビル別館 電話 (591) 0261

(6645) 氏 名 八 木 田 茂



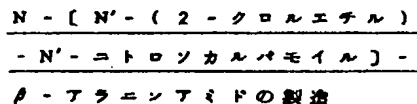
と補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

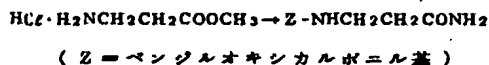
と補正の内容

- (1) 明細書、第17頁第10行のつぎに下記を加入する。

「実施例4



- (1) N - ベンジルオキシカルボニル - β - アラニンアミド



β - アラニンメチルエステル塩酸塩 1.00 g (7.16 ミリモル) を水 3.5 ml に溶解し、クロロホルム 4.0 ml、塩化ベンジルオキシカルボニルのトルエン溶液 (3.3 g) 4.5 ml を加え、氷冷強撹拌下、2 N 炭酸ナトリ

2

収量 1.289 g

収率 81.0 %

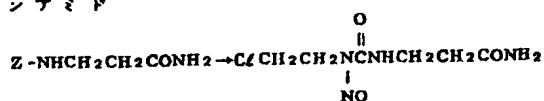
m.p. 164 ~ 165 °C

元素分析: $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$ 、分子量 222.238 として

計算値: C: 59.45, H: 6.35, N: 12.61 %

実測値: C: 59.67, H: 6.41, N: 12.44 %

- (2) N - [N' - (2 - クロルエチル) - N' - ニトロソカルバモイル] - β - アラニンアミド



工程(1)で得た化合物 300 mg (1.35 mmol) をメチルセロソルブ 10 ml に溶解し、Pd-黒 30 mg を加え、水素初圧 50 psi にて一夜反応還元した。

触媒を除去の後、母液を減圧蒸餾してオイル状残渣を得た。これをメタノール 3 ml に溶解し、トリエチルアミン 6.8 mg を加え遠光撹拌下、これにテトラヒドロフラン

4

特開昭57-116043 (6)

ウム水溶液 16.5 ml を滴下した。そのまま 30 分間、その後室温にて 30 分間反応させた。

クロロホルム層を分離後、水層をクロロホルム 10 ml \times 2 で洗浄、クロロホルム層を合せて芒硝乾燥した。芒硝を除き、充分減圧乾燥してメチル N - ベンジルオキシカルボニル - β - アラニネートをオイル状残渣として得た。この残渣に 0°C でアンモニアガスを飽和したメタノール 20 ml を加えて溶解し、密栓をして室温にて 5 日間放置した。

TLC [展開系: ベンゼン: エタノール = 9:1 (v/v)] において R_F 0.48 のメチル N - ベンジルオキシカルボニル - β - アラニネートが消滅し、R_F 0.14 に主生成物、R_F 0.35 に若干の副生成物を確認した。

析出している小柱状晶を採取して、揮発の化合物を 795 mg 得た。母液を減圧後冷却し、二次晶として 494 mg を得た。

5

5 ml に溶解した p - ニトロフェニル - N - (2 - クロルエチル) - N - ニトロソカルバモート 443 mg (1.2 倍モル) を約 5 分間かけて滴下し、さらに 60 分間反応させた。

TLC [展開系: クロロホルム/メタノール = 7/1 (v/v)] において、R_F 0.40 に UV 吸収のある性ほとんど単一の生成物を確認した。

反応液を減圧蒸餾し、淡黄色オイル状残渣を得、これをカラムクロマトグラフィーにて精製した [ワコーゲル C - 300 15 g; 展開系: クロロホルム/エタノール = 8/1 (v/v)]。主生成物にあたるフラクションを集め、減圧蒸餾して淡黄色オイル状残渣を得た。これをエーテルから結晶化して揮発の化合物 176 mg を得た。

収率 58.6 %

m.p. 95 ~ 97 °C 発泡溶解

元素分析: $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_5$ 、分子量 222.637 として

計算値: C: 32.37, H: 4.98, N: 25.17,

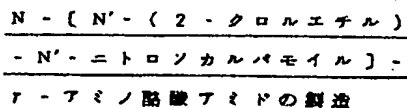
5

Cl: 15.93 %

実測値: C: 32.14, H: 4.96, N: 24.95,

Cl: 16.07 %

実施例 5



- (1) N - ベンジルオキシカルボニル - γ - アミノ酪酸アミド



γ - アミノ酪酸メチルエステル塩酸塩 1.5 g (9.76 ミリモル) を前実施例と同様にベンジルオキシカルボニル化してメチル N - ベンジルオキシカルボニル - γ - アミノブテレートオイル状残渣として得た。

この残渣に 0℃ でアンモニアガスを飽和したメタノール 30 ml を加え溶解し、密栓

6

工程 (1) で得た化合物 300 mg (1.27 ミリモル) をメチルセロソルプ 10 ml に溶解し、Pd - 黒 30 mg を加え、水素初圧 50 psi にて一夜接触還元した。

触媒を除去の後、母液を減圧濃縮してオイル状残渣を得た。これをメタノール 3 ml に溶解し、トリエチルアミン 6.4 mg (0.5 倍モル) を加え、遮光撹拌下、テトラヒドロフラン 5 ml に溶解した p - ニトロフェニル - N - (2 - クロルエチル) - N - ニトロソカルバメート 417 mg (1.2 倍モル) を約 5 分間かけて滴下し、さらに 60 分間反応させた。

TLC [展開系: クロロホルム/メタノール = 7/1 (v/v)] において RF 0.39 に UV 吸収のあるほとんど単一の生成物を確認した。

反応液を減圧濃縮して淡黄色オイル状残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した [コーゲル C -

8

をして室温で 5 日間放置した。

TLC [展開系: ベンゼン/エタノール = 9/1 (v/v)] において RF 0.50 のメチル N - ベンジルオキシカルボニル - γ - アミノブテレートが消失し、RF 0.12 に主生成物、RF 0.39 に若干の副生成物を確認した。

反応液を減圧濃縮して白色結晶状残渣を得、メタノール少量を加えて分別し、標題化合物 1.45 g を得た。

収率 62.9 %

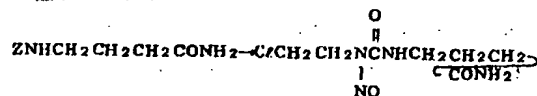
m.p. 128 ~ 130℃

元素分析: $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$, 分子量 236.264 として

計算値: C: 61.00, H: 6.83, N: 11.86 %

実測値: C: 61.43, H: 7.10, N: 11.73 %

- (2) N - [N' - (2 - クロルエチル) - N' - ニトロソカルバモイル] - γ - アミノ酪酸アミド



7

300.15 g; 展開系: クロロホルム/エタノール = 8/1 (v/v)]。主生成物にあたるフラクションを集めて減圧濃縮し、淡黄色結晶状残渣を得た。これをエーテルにて洗浄して標題化合物 190 mg を得た。

収率 63.2 %

m.p. 102 ~ 103.5℃ 発泡溶解

元素分析: $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_5\text{Cl}$, 分子量 236.663 として

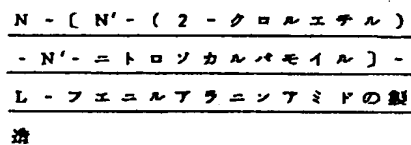
計算値: C: 35.52, H: 5.54, N: 23.68,

Cl: 14.98 %

実測値: C: 35.83, H: 5.58, N: 23.82,

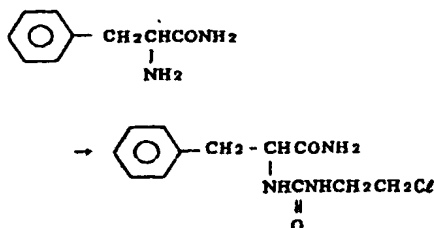
Cl: 14.65 %

実施例 6



- (1) N - [N' - (2 - クロルエチル) カルバモイル] - L - フェニルアラニンアミド

9



L-フェニルアラニンアミド(シグマ社製) 400 mg (2.44ミリモル)をメタノール6 mlに溶解し、室温攪拌下、2-クロロエチルイソシアネート0.24 ml (1.2倍モル)を滴下し、そのまま20分間反応させた。

TLC [展開系: クロロホルム/メタノール = 7/1 (v/v)]において、RF 0.21の原料が消失し、RF 0.42に単一の生成物を確認した。

反応液を減圧濃縮して白色結晶状残渣を得、これをイソプロピルアルコールから再結晶して標題化合物を553 mg得た。

10

工程(i)で得た化合物 400 mg (1.48ミリモル)を99 mgの酸3 mlに溶解し、氷冷攪拌下、重硝酸ナトリウム 113 mg (1.1倍モル)を約5分間かけて加え、そのまま30分間反応させた。

TLC [展開系: クロロホルム/メタノール = 9/1 (v/v)]においてRF 0.33の原料が消失し、RF 0.51にUV吸収のある単一生成物を確認した。

反応液にIR-120 (H⁺) 樹脂(メタノールに懸濁) 5 mlを加え、20分間攪拌した。樹脂を除去後、溶液を30℃以下で減圧濃縮し、エタノール共沸することにより淡黄色の結晶性残渣を得た。これをエーテルにて洗浄して標題化合物を310 mg得た。

収率 70.0%

m.p. 113 ~ 115℃ 発泡溶解

旋光度 $[\alpha]_D^{22} = -30.6^\circ$ (c 0.36, DMF)

元素分析: C₁₂H₁₆N₄O₃Cl. 分子量 298.729として

12

収率 84.1%

m.p. 158 ~ 160℃

旋光度 $[\alpha]_D^{22} = +3.0^\circ$ (c 0.54, メタノール)

元素分析: C₁₂H₁₆N₃O₂Cl. 分子量 269.729として

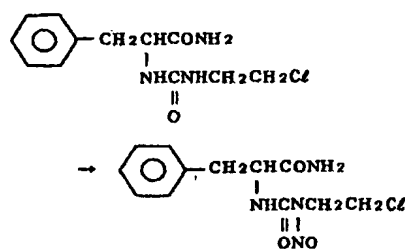
計算値: C: 53.43, H: 5.98, N: 15.58,

Cl: 13.15%

実測値: C: 53.49, H: 6.02, N: 15.34,

Cl: 12.90%

(2) N-[N'-(2-クロロエチル)-N'-ニトロソカルバモイル]-L-フェニルアラニンアミド



11

計算値: C: 48.24, H: 5.06, N: 18.76,

Cl: 11.87%

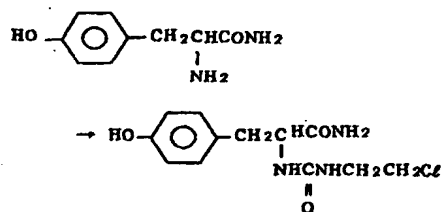
実測値: C: 47.94, H: 5.01, N: 18.44,

Cl: 11.58%

実施例 7

N-[N'-(2-クロロエチル)-N'-ニトロソカルバモイル]-L-チロシンアミドの製造

(i) N-[N'-(2-クロロエチル)カルバモイル]-L-チロシンアミド



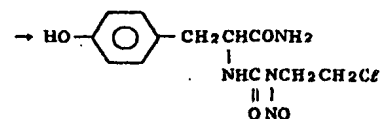
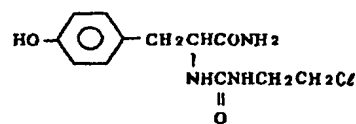
L-チロシンアミド(シグマ社製, 400 mg (2.22ミリモル))をメタノール 8 mlに

13

実測値: C: 50.18, H: 5.66, N: 14.47,

Cl: 12.10 %

- (2) N - [N' - (2 - クロロエチル) - N' - ニトロソカルバモイル] - L - テロシンアミド



工程(1)で得た化合物 200 ㎎ (0.64 ミリモル) を 99 ㎎ の酸 1.5 ㎎ に溶解し、氷冷撹拌下、亜硝酸ナトリウム 48.6 ㎎ (1.1 倍モル) を約 5 分間かけて加え、そのまま 30 分間反応させた (かなり赤褐色に着色した)。

元素分析: C₁₂H₁₆N₄O₄Cl, 分子量 314.729 と
して

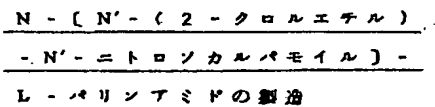
計算値: C: 45.79, H: 4.80, N: 17.60,

Cl: 11.27 %

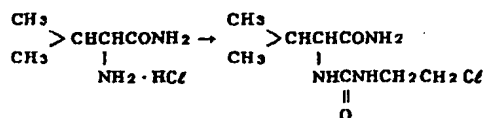
実測値: C: 45.53, H: 4.99, N: 17.57,

Cl: 11.45 %

実施例 8



- (1) N - [N' - (2 - クロロエチル) カルバモイル] - L - バリンアミド



L - バリンアミド塩酸塩 (シグマ社製)
200 ㎎ (1.31 ミリモル) をメタノール 6
㎎ に溶解し、IRA 400 (OH⁻) 樹脂 (メタノ

溶解し、室温撹拌下、2 - クロロエチルイソシアネート 0.22 ㎎ を滴下した。数分後白色結晶が析出した。20 分後、上澄の TLC (展開系: クロロホルム / メタノール = 7/1 (v/v)) は R_F 0.09 の原料の消失及び R_F 0.24 の単一の生成物を示した。

析出した白色固体を分別し、熱メタノールで洗浄して揮発化合物を一次品として 296 ㎎ 得た。さらに母液を減圧濃縮し得た白色固体を熱メタノールで洗浄して二次品として 252 ㎎ を得た。

収量 548 ㎎

収率 36.4 %

m.p. 187 ~ 189 °C (分解)

旋光度 [α]_D²² = +0.4° (c 0.5, DMF)元素分析: C₁₂H₁₆N₃O₃Cl, 分子量 285.729 と
して

計算値: C: 50.44, H: 5.64, N: 14.71,

Cl: 12.41 %

14

TLC (展開系: クロロホルム / メタノール = 7/1 (v/v)) において R_F 0.24 の原料が消失し、R_F 0.48 に UV 吸収のある主生成物を、R_F 0.68 に UV 吸収のある若干の副生成物を確認した。

反応液に IR - 120 (H⁺) 樹脂 (メタノールに懸濁) 2 ㎎ を加え、20 分間撹拌した。樹脂を除去後、母液を 30 °C 以下で減圧濃縮して濃赤褐色のオイル状残渣を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した [ワコーゲル C - 300 10 # ; 展開系: クロロホルム / メタノール = 7/1 (v/v)]。主生成物にあたるフラクションを集めて減圧濃縮し、エタノール共沸することにより結晶状残渣を得た。これをイソプロピルエーテルにて洗浄して揮発化合物を 113 ㎎ 得た。

収率 51.3 %

m.p. 135.5 ~ 137 °C (発泡着色)

旋光度 [α]_D²² = -30.4° (c 0.5 DMF)

16

15

17

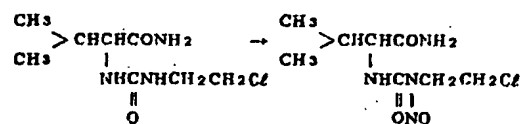
計算値: C: 43.34, H: 7.28, N: 18.96.

Cl: 15.99 %

実測値: C: 43.29, H: 7.15, N: 18.75.

Cl: 16.15 %

(2) N - [N' - (2 - クロロエチル) - N' - ニトロソカルバモイル] - L - バリンアミド



工程(1)で得た化合物 200 ㎎ (0.90 ミリモル) を 99 ㎎ の酸 1.5 ㎎ に溶解し、氷冷撹拌下、亜硝酸ナトリウム 93 ㎎ (1.5 倍モル) を約 5 分間かけて加え、そのまま 30 分間反応させた。

TLC [展開系: クロロホルム / メタノール = 9/1 (v/v)] において RF 0.27 の原料が消失し、RF 0.50 に UV 吸収のある単一

18

スポットを確認した。

反応液に IR - 120 (H⁺) 樹脂 4 ㎎ (メタノールに懸濁) を加え、20 分間撹拌した。樹脂を除去後、伊液を 30℃ 以下で減圧濃縮して淡黄色結晶状残渣を得た。これをエーテルにて洗浄して標題化合物を 181 ㎎ 得た。

収率 80.0 %

m.p. 115 ~ 117℃ (発泡溶解)

旋光度 [α]_D²² = + 60.7° (c 0.6, DMF)

元素分析: C₉H₁₆N₄O₃Cl, 分子量 250.689 とし

計算値: C: 38.33, H: 6.83, N: 22.35,

Cl: 14.14 %

実測値: C: 38.26, H: 6.55, N: 22.53,

Cl: 14.35 %

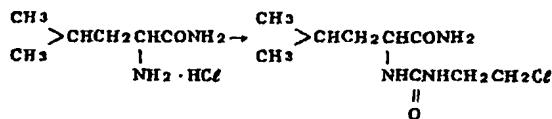
実施例 9

N - [N' - (2 - クロロエチル)
- N' - ニトロソカルバモイル] -
DL - ロイシンアミドの製造

20

19

(1) N - [N' - (2 - クロロエチル) カルバモイル] - DL - ロイシンアミド



DL - ロイシンアミド塩酸塩 (シグマ社製) 200 ㎎ (1.20 ミリモル) をメタノール 6 ㎎ に溶解し、IRA - 400 (OH⁻) 樹脂 (メタノールに懸濁) 3.6 ㎎ を加え、20 分間撹拌して脱 HCl した。

樹脂を除去後、伊液を約 2 ㎎ に減圧濃縮した。これに室温撹拌下、2 - クロロエチルイソシアネート 0.15 ㎎ (1.5 倍モル) を滴下し、20 分間反応させた。

TLC [展開系: クロロホルム / メタノール = 5/1 (v/v)] において RF 0.25 の原料が消失し、RF 0.57 に単一の生成物を確認した。

反応液を減圧濃縮して得た白色結晶状残

21

産をエタノールから再結晶して標題化合物を一次品として196 mg、二次品として33 mg得た。

収量 229 mg

収率 80.9 %

m.p. 156 ~ 158 °C

元素分析: $C_9H_{18}N_3O_2Cl$, 分子量 235.715 として

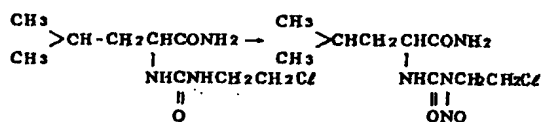
計算値: C:45.86, H:7.70, N:17.83,

Cl: 15.04 %

実測値: C:46.05, H:7.67, N:17.56,

Cl: 15.28 %

- (2) N - [N' - (2 - クロルエチル) - N' - ニトロソカルバモイル] - DL - ロイシンアミド



工程(1)で得た化合物 400 mg (1.70 mmol)

22

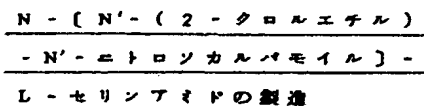
計算値: C:40.83, H:6.47, N:21.17,

Cl: 13.39 %

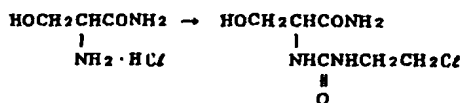
実測値: C:40.60, H:6.43, N:20.98,

Cl: 13.20 %

実施例 10



- (1) N - [N' - (2 - クロルエチル) カルバモイル] - L - セリンアミド



L - セリンアミド塩酸塩 (シグマ社製) 300 mg (2.13 mmol) をメタノール 20 ml に溶解し、IRA - 400 (OH⁻) (メタノールに懸濁) 6.4 ml を加え、20 分間攪拌して脱 HCl した。

24

モル) を 9.9 mmol 2.5 ml に溶解し、氷冷攪拌下、亜硝酸ナトリウム 129 mg (1.1 倍モル) を、約 5 分間かけて加え、そのまま 30 分間反応させた。

TLC [展開系: クロロホルム / メタノール = 9/1 (v/v)] において RF 0.23 の原料が消失し、RF 0.49 に UV 吸収のある主生成物、RF 0.38 に若干の副生成物を確認した。

反応液に IR - 120 (H⁺) 樹脂 (メタノールに懸濁) 6 ml を加え、20 分間攪拌した。樹脂を除去後、溶液を 30 °C 以下で減圧濃縮して淡黄色オイル状残渣を得た。これをデシケータ中に数日放置して完全に結晶化させ、これをイソプロピルエーテルにて洗浄して標題化合物を 298 mg 得た。(二度目以降は種量添加により結晶を得られる。)

収率 66.3 %

m.p. 82 ~ 84 °C

元素分析: $C_9H_{17}N_4O_3Cl$, 分子量 264.715 として

23

樹脂を除去後、溶液を約 5 ml に減圧濃縮し、これに室温攪拌下、2 - クロルエチルイソシアネート 0.21 ml (1.2 倍モル) を滴下して 20 分間反応させた。

TLC [展開系: クロロホルム / メタノール = 4/1 (v/v)] において RF 0.1 の原料が消失し、RF 0.33 に単一の生成物を確認した。

反応液を減圧濃縮して得た白色結晶状残渣を熱イソプロピルアルコールにて洗浄して標題化合物を 338 mg 得た。

収率 75.6 %

m.p. 131 ~ 132 °C

旋光度 $[\alpha]_D^{25} = +35.7^\circ$ (c 0.6, メタノール)

元素分析: $C_8H_{12}N_3O_3Cl$, 分子量 290.637 として

計算値: C:34.37, H:5.77, N:20.05,

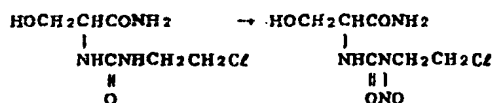
Cl: 16.91 %

実測値: C:34.14, H:5.78, N:19.80,

Cl: 17.13 %

25

(2) N - [N' - (2 - クロルエチル) - N' - ニトロソカルバモイル] - L - セリン アミド

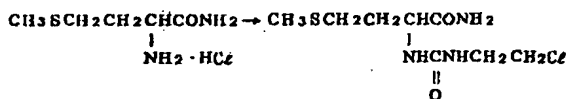


工程(1)で得た化合物 200 mg (0.954 ミリモル) を 99 mg の酸 1.5 ml に溶解し、氷冷攪拌下、亜硝酸ナトリウム 72 mg (1.1 倍モル) を約 5 分間かけて加え、そのまゝ 30 分間反応させた。

TLC [展開系 : クロロホルム / メタノール = 7/1 (v/v)] において Rf 0.15 の原料が消失し、Rf 0.35 に UV 吸収のある単一生成物を確認した。

反応液に IR - 120 (H⁺) 樹脂 (メタノールに懸濁) 3 ml を加え、20 分間攪拌した。樹脂を除去後、反応液を 30 °C にて減圧濃縮し、クロロホルム / メタノール = 9/1

26



L - メチオニンアミド塩酸塩 (シグマ社製) 200 mg (1.08 ミリモル) をメタノール 6 ml に溶解し、IRA - 400 (OH⁻) (メタノールに懸濁) 3.2 ml を加え、20 分間攪拌して脱 HCl した。

樹脂を除去後、溶液を約 3 ml に減圧濃縮した。これに室温攪拌下、2 - クロルエチルイソシアネート 0.11 ml (1.2 倍モル) を滴下し、20 分間反応させた。

TLC [展開系 : クロロホルム / メタノール = 5/1 (v/v)] において Rf 0.28 の原料が消失し、Rf 0.58 に単一の生成物を確認した。

反応液を減圧濃縮して得た白色結晶状残渣をエタノールから再結晶して一次品として 198 mg、二次品として 39 mg の標品化合物を得た。

28

特開昭57-116043 (12)

(v/v) 混合溶液を加えて共沸することにより淡黄色の結晶性残渣を得た。これを酢酸エチルにて洗浄して標品化合物を 151 mg 得た。

収率 66.3 %

m.p. 117 ~ 120 °C (分解)

旋光度 $[\alpha]_D^{21} + 57.6^\circ$ (c 0.7, メタノール)

元素分析: C₈H₁₁N₄O₄Cl, 分子量 238.637 として

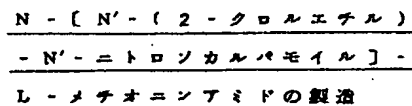
計算値: C: 30.20, H: 4.65, N: 23.48,

Cl: 14.86 %

実測値: C: 30.43, H: 4.80, N: 23.25,

Cl: 15.05 %

実施例 11



(1) N - [N' - (2 - クロルエチル) カルバモイル] - L - メチオニンアミド

収量 237 mg

収率 86.2 %

m.p. 150 ~ 151 °C

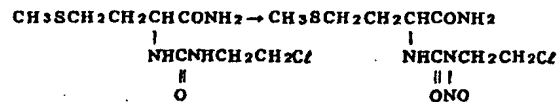
旋光度 $[\alpha]_D^{22} + 5.2^\circ$ (c 0.42, メタノール)

元素分析: C₈H₁₄N₃O₂Cl, 分子量 253.749 として

計算値: C: 37.86, H: 6.36, N: 16.56 %

実測値: C: 37.71, H: 6.18, N: 16.33 %

(2) N - [N' - (2 - クロルエチル) - N' - ニトロソカルバモイル] - L - メチオニンアミド



工程(1)で得た化合物 700 mg (2.76 ミリモル) を 99 mg の酸 6 ml に溶解し、氷冷攪拌下、亜硝酸ナトリウム 210 mg (1.1 倍モル) を約 5 分間かけて加え、そのまゝ 30 分間反応させた。

TLC [展開系 : クロロホルム / メタノール

29

ル = 9/1 (v/v)) において RF 0.33 の原料が消失し、RF 0.65 に UV 吸収のある主生成物、RF 0.51 に若干の副生成物を確認した。

反応液 (若干褐色に黄色) に IR - 120 (H⁺) 樹脂 (メタノールに懸濁) 9 ml を加え、20 分間攪拌した。樹脂を除去後、反応液を 30℃ 以下にて減圧濃縮し、メタノール/イソプロピルエーテル混合溶液を加え共沸することにより結晶性残渣を得、これをエーテルにて充分に洗浄して無題化合物を 555 mg 得た。

収率 71.2 %

m.p. 95 ~ 97℃ (発泡)

旋光度 $[\alpha]_D^{22} = +18.7^\circ$ (c 0.45, DMF)

元素分析: C₈H₁₆N₄O₃ClS, 分子量 282.749 と
して

計算値: C 33.98, H 5.35, N 19.82 %

実測値: C 34.27, H 5.40, N 19.63 %